

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Januar 2003 (16.01.2003)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/004483 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 307/32, (74) Anwälte: KUTZENBERGER, Helga usw.; Kutzenberger & Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07380

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,

VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:

3. Juli 2002 (03.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 32 725.0 5. Juli 2001 (05.07.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,

GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,

DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,

SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,

GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstr. 6, 52078 Aachen (DE).

Veröffentlicht:

mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



A1

WO 03/004483

(54) Title: SUBSTITUTED γ (G)-LACTONE COMPOUNDS SERVING AS NMDA ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE γ -LACTONVERBINDUNGEN ALS NMDA-ANTAGONISTEN

(57) Abstract: The invention relates to substituted γ -lactone compounds, to methods for the production thereof, to medicaments containing these compounds and to the use of these compounds for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte γ -Lactonverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

SUBSTITUIERTE γ -LACTONVERBINDUNGEN ALS NMDA-ANTAGONISTEN

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte γ -Lactonverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die

5 Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien für eine patientengerechte und zielorientierte

10 Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist. Dies zeigt sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

15 Klassische Opioide, wie beispielsweise Morphin, sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen, wie z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung, limitiert. Außerdem sind sie bei

20 neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Die biochemische und pharmakologische Charakterisierung von Subtypen dieser Rezeptoren hat nun die Hoffnung geweckt, daß subtypenspezifische Opioide über ein anderes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil als z.B. Morphin verfügen. Weitere pharmakologische

Untersuchungen haben inzwischen die Existenz mehrerer Subtypen dieser Opioidrezeptoren wahrscheinlich gemacht.

Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem

- 5 System der Schmerzentstehung und Schmerzweiterleitung beteiligt sind. Von besonderer Bedeutung ist dabei der NMDA-Ionenkanal, über den ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen abläuft. Durch diesen Kanal wird der Calcium-Ionenaustausch zwischen einer neuronalen Zelle und ihrer Umgebung gesteuert.

10

- Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden. So läßt sich eindeutig die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Einfluß von Calcium-Ionen in das Zellinnere nachweisen. Es stellte sich heraus, 15 daß diese Substanzen über ein eigenständiges antinociceptives Potential verfügen, wie z.B. Ketamin. Wichtig ist, daß der Wirkmechanismus ein ganz anderer ist, wie beispielsweise bei den Opiaaten, denn durch NMDA-Antagonisten wird direkt in den entscheidenden Calciumhaushalt der Zellen bei der Schmerzweiterleitung eingegriffen. Daher besteht erstmalig die Möglichkeit, 20 auch die Behandlung von neuropathischen Schmerzformen erfolgreich durchzuführen.

- Verschiedene NMDA-Antagonisten aus der Gruppe der Tetrahydrochinolinderivate wurden bereits in J. Med. Chem. (1992) 35, Seiten 25 1954-1968; J. Med. Chem. (1992) 35, Seiten 1942-1953 und Med. Chem. Res. (1991) 1; Seiten 64-73 sowie in der EP 0 386 839, WO 97/12879, WO 98/07704 und WO 98/42673 beschrieben.

Ferner wurde eine Vielzahl von Indikationen angegeben, die einer Behandlung mit NMDA-Antagonisten zugänglich sind, unter anderen auch die Schmerztherapie.

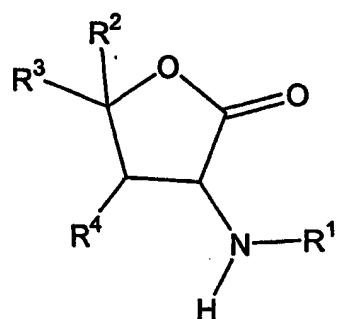
- 5 Darüber hinaus besteht aber noch weiterer Bedarf an wirksamen NMDA-Antagonisten, die sich vorzugsweise zur Schmerzbekämpfung eignen.

Eine der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand daher darin, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als 10 pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln, vorzugsweise als Arzneimittel zur Schmerzbekämpfung, insbesondere für die Therapie von chronischen oder neuropathischen Schmerzen eignen. Des Weiteren sollen sich diese Wirkstoffe auch zur Behandlung oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Morbus 15 Huntington, von Migräne, Schlaganfall, cerebraler Ischämie, cerebralem Infarkt, Hirnödem, Schizophrenie, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demenz, Tourette-Syndrom, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, seelischen Erkrankungen, Epilepsie, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium, Diarrhoe, zur Anxiolyse 20 oder zur Anästhesie eignen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß substituierte γ -Lactonverbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel I als NMDA-Antagonisten wirken, indem sie an der Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals angreifen. 25 Sie eignen sich daher zur Bekämpfung von Schmerz, insbesondere zur Bekämpfung von chronischem oder neuropathischem Schmerz, aber auch zur Behandlung oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Morbus Huntington, von Migräne, Schlaganfall, cerebraler Ischämie, cerebralem Infarkt,

Hirnödem, Schizophrenie, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demenz, Tourette-Syndrom, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, seelischen Erkrankungen, Epilepsie, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium, Diarrhoe, zur Anxiolyse 5 oder zur Anästhesie.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher substituierte γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I



10

I,

worin

R^1 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen, 15 gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest teilweise ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest oder 20 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder wenigstens einfach ungesättigten cycloaliphatischen C₃₋₈-Rest, vorzugsweise für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder

Heteroaryl-Rest, besonders bevorzugt für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, steht,

R^2 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten,

- 5 verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest oder für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest teilweise ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest, vorzugsweise für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, verzweigten oder unverzweigten C₁₋₆-Alkyl-Rest, steht,

10

R^3 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht

und

- 15 R^4 für H steht,

oder

R^3 und R^4 zusammen für einen gegebenenfalls wenigstens einfach

- 20 substituierten, gesättigten oder wenigstens einfach ungesättigten C₃₋₇-Rest stehen, mit der Maßgabe, daß der Rest R^2 in diesem Fall für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest oder für einen gegebenenfalls 25 wenigstens einfach substituierten, zumindest teilweise ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest steht,

in Form ihrer Racemate, Diastereomere oder Enantiomere als freie Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes,

wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ für einen 2-,4-,6-Trichlorphenyl- oder einen Tosyl-Rest, R² für einen Methyl-Rest, R³ für einen Phenyl-Rest und R⁴ für H steht, ausgenommen sind.

- 5 Bevorzugt sind γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R³ für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest und der Rest R⁴ für H steht.

Die aliphatischen Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein. Sofern
10 die aliphatischen Reste mehr als einen Substituenten aufweisen, können diese gleich oder verschieden sein und sowohl an dem selben wie auch an verschiedenen Atomen des aliphatischen Restes gebunden sein.

Bevorzugt ist der aliphatische Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls wenigstens einfach substituiertem Methyl, Ethyl, Propyl,
15 Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl und Octinyl. Die Substituenten sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, NH₂, SH und OH.

20

Die cycloaliphatischen Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein. Sofern die cycloaliphatischen Reste mehr als einen Substituenten aufweisen, können diese gleich oder verschieden sein und sowohl an dem selben wie auch an verschiedenen Atomen des cycloaliphatischen Restes gebunden sein.

25 Bevorzugt ist der cycloaliphatische Rest ein gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexenyl- oder Cycloheptenyl-Rest. Die Substituenten sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, NH₂, SH und OH.

Unter einem Aryl-Rest werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch solche aromatischen Kohlenwasserstoffreste verstanden, die mit einem gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sind.

- 5 Bevorzugt ist als Aryl-Rest ein gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter Phenyl-, Naphthyl- oder Anthracenyl-Rest, besonders bevorzugt ein gegebenenfalls einfach substituierter Phenyl-Rest.

Sofern der Aryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese
10 gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, OR⁵, SR⁵, NR⁶R⁷ und unsubstituiertem oder wenigstens einfach mit F, Cl, Br, I,
NH₂, SH, OH, CF₃, CN oder NO₂ substituiertem C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy, wobei

15 R⁵ für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-Rest, einen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen unsubstituierten, über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht und

20 R⁶ und R⁷, gleich oder verschieden, für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-Rest, einen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen unsubstituierten, über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest stehen.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch
25 solche heteroaromatischen Kohlenwasserstoffreste verstanden, die mit einem gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sind. Vorzugsweise enthält der Heteroaryl-Rest ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff.

Bevorzugt ist als Heteroaryl-Rest ein gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter Thiophenyl-, Furanyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Phthalazinyl- oder Chinazolinyl-Rest.

Sofern der Heteroaryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können

- 5 diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, OR⁵, SR⁵, NR⁶R⁷ und unsubstituiertem oder wenigstens einfach mit F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN oder NO₂ substituiertem C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy, wobei die
- 10 Reste R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben.

Ganz besonders bevorzugt sind folgende substituierte γ -Lactonverbindungen:

3-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

15

5-Methyl-3-(4-phenoxy-phenylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

3-(2-Chlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

20 3-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

3-(2,4-Dichlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

25

3-(2,3-Dichlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4-Iod-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

- 3-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,
- 5 3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,
- 10 3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 4-(5-Methyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-benzonitril,
- 15 5-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-(4-Chlor-phenyl)-3-(2,4-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 20 5-(4-Chlor-phenyl)-3-(2-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 25 3-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5

3-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

10

5-(4-Chlor-phenyl)-3-(3,5-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

15

5-(4-Chlor-phenyl)-3-(3,5-dichlor-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-

on,

20

5-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

3-(3-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

25

5-(4-Brom-phenyl)-3-(4-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-(3-Chlor-phenyl)-3-(4-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4-Chlor-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

25

5-(4-Brom-phenyl)-3-(2-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-(3-Chlor-phenyl)-3-(2-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

- 5-(4-Iod-phenyl)-3-(2-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(2,4-Difluor-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,
- 5 5-(4-Brom-phenyl)-3-(4-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-(3-Chlor-phenyl)-3-(4-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Iod-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,
- 10 5-(4-Brom-phenyl)-3-(3,5-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-(3-Chlor-phenyl)-3-(3,5-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 15 3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,
- 5-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-phenylamino-dihydro-furan-2-on,
- 20 3-(2-Brom-4-methyl-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(2-Brom-4-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,
- 25 3-(5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Brom-2-fluor-phenylamino)-5-isopropyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

5 5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

10 3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

15 3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

20 3-(2-Chlor-pyridin-3-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(5-Brom-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

25 3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

- 3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-pyrazol-4-carbonsäureethylester,
- 5 3-[5-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-pyrazol-4-carbonsäureethylester,
- 10 3-[5-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-5-methylsulfanyl-pyrazol-4-carbonitril,
- 15 3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-pyrazol-4-carbonitril,
- 20 3-(4-Brom-pyrazol-3-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 25 3-(4-Brom-5-phenyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 30 3-(8-Hydroxy-chinolin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 35 5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-3-(8-hydroxy-chinolin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 40 5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyrazin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 45 5-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyrimidin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

2-[5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-4-propyl-pyrimidin-5-carbonsäureethylester,

5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyrimidin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

5

3-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,

3-(2-Chlor-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,

10 3-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,

3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,

15

3-(2-Oxo-5-phenyl-5-propyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonsäureethylester,

20 3-(5-Hydroxy-4-phenylazo-pyrazol-3-ylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4-Brom-5-phenyl-pyrazol-3-ylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,

25 5-Methylsulfanyl-3-(2-oxo-5-phenyl-5-propyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonitril,

3-(5-Butyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonsäureethylester,

5-Butyl-3-(5-hydroxy-4-phenylazo-pyrazol-3-ylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

5

3-(4-Brom-5-phenyl-pyrazol-3-ylamino)-5-butyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

10

3-(5-Butyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-5-methylsulfanyl-pyrazol-4-carbonitril,

15

5-Butyl-3-(2-phenoxy-phenylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

20

5-Biphenyl-4-yl-3-(2,4-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-Biphenyl-4-yl-3-(2-chlor-4-fluor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

25 5-Biphenyl-4-yl-3-(2-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-Biphenyl-4-yl-3-(2-chlor-4-fluor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

20 carbonsäureethylester,

5-Biphenyl-4-yl-3-(4-brom-5-phenyl-pyrazol-3-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-

2-on,

25 3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydrofuran-2-on,

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-methyl-5-o-tolyl-dihydrofuran-2-on,

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(4-fluorophenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

- 5-(2-Chlorophenyl)-3-(3,5-dichlorophenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,
- 5-(4-Chlorophenyl)-3-(3,5-dichlorophenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,
5
- 5-(3-Bromophenyl)-3-(3,5-dichlorophenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,
- 5-(4-Bromophenyl)-3-(3,5-dichlorophenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,
- 10 3-(3,5-Dichlorophenylamino)-5-(4-iodphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,
- 3-(3,5-Dichlorophenylamino)-5-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,
- 3-(3,5-Dichlorophenylamino)-5-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,
15
- 3-(3,5-Dichlorophenylamino)-5-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,
- 3-(3,5-Dichlorophenylamino)-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-
on,
20
- 3-(3,5-Dichlorophenylamino)-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-
on,
- 3-(3,5-Dichlorophenylamino)-5-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-
25 on,
- 5-(Biphenyl-4-yl)-3-(3,5-dichlorophenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,
- 3-(3,5-Dichlorophenylamino)-5-ethyl-5-phenyl-dihydrofuran-2-on,

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-phenyl-5-n-propyl-dihydrofuran-2-on,

5-n-Butyl-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-phenyl-dihydrofuran-2-on,

5

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-7a-phenyl-hexahydrobenzofuran,

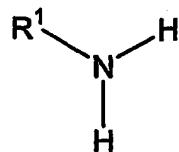
3-(3,5-Dichlorphenylamino)-7a-(3-methoxy-phenyl)-hexahydrobenzofuran-2-on

10 und

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-8a-(3-methoxy-phenyl)-
octahydrocyclohepta[b]furan-2-on

15 sowie jeweils deren entsprechende physiologisch verträgliche Salze,
insbesondere deren Hydrochloride.

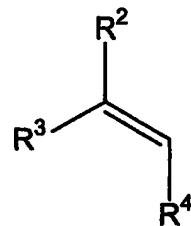
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur
Herstellung der erfindungsgemäßen γ -Lactonverbindungen der allgemeinen
20 Formel I, worin die Reste R¹ bis R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,
gemäß dem wenigstens eine Aminkomponente der allgemeinen Formel II



25

II,

worin der Rest R¹ die oben angegebene Bedeutung hat, mit Glyoxalsäure, vorzugsweise in Form des Monohydrats oder einer wäßrigen Lösung, und wenigstens einer Alkenkomponente der allgemeinen Formel III



5

III,

worin die Reste R² bis R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart zumindest einer organischen und/oder anorganischen Säure, vorzugsweise Trifluoressigsäure in einem organischen Lösungsmittel zu wenigstens einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I

- 10 umgesetzt und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird.

Die Mengen der einzusetzenden Reaktionskomponenten der allgemeinen Formeln II und III, der Glyoxalsäure sowie der anorganischen und/oder 15 organischen Säure, die Temperatur während der Umsetzung und die Dauer der Umsetzung können variieren. Die für die jeweilige Umsetzung geeignete Menge der einzusetzenden Komponenten, die geeignete Temperatur sowie die geeignete Dauer der Umsetzung können vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden. Vorzugsweise beträgt die Temperatur während 20 der Umsetzung 0 bis 100 °C, besonders bevorzugt 15 bis 40 °C. Die Dauer der Umsetzung beträgt vorzugsweise 0,25 bis 12 Stunden.

Als geeignetes Lösungsmittel wird bevorzugt Acetonitril oder ein Gemisch enthaltend Acetonitril eingesetzt.

Vorzugsweise kann die Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten γ -Lactonverbindungen auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark gemäß **Figur 1 und Figur 2** erfolgen, wie untenstehend beschrieben.

- 5 Anstelle der vorstehend beschriebenen Umsetzung der Reaktionskomponenten der allgemeinen Formeln II und III sowie Glyoxalsäure in Gegenwart zumindest einer organischen und/oder einer anorganischen Säure kann auch eine Umsetzung dieser Reaktionskomponenten, ggf. in Gegenwart zumindest einer anorganischen und/oder organischen Säure unter Bestrahlung mit Mikrowellen
- 10 oder unter Einwirkung von Ultraschall erfolgen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I, worin die Reste R¹ bis R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, 15 gemäß dem wenigstens ein Aminkomponente der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel II, worin R¹ die oben angegebene Bedeutung hat, mit Glyoxalsäure, vorzugsweise in Form des Monohydrats oder einer wässrigen Lösung, und wenigstens einer Alkenkomponente der oben angegebenen allgemeinen Formel III, worin R² bis R⁴ die oben angegebene Bedeutung 20 haben, in einem organischen Lösungsmittel, ggf. in Gegenwart zumindest einer anorganischen und/oder organischen Säure unter Mikrowellenbestrahlung oder unter Einwirkung von Ultraschall, vorzugsweise unter Mikrowellenbestrahlung, zu wenigstens einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I umgesetzt und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt 25 und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird.

Die Mengen der einzusetzenden Reaktionskomponenten der allgemeinen Formeln II und III sowie der Glyoxalsäure, die geeignete Temperatur während der Umsetzung und die geeignete Dauer der Umsetzung können variieren. Die für die jeweilige Umsetzung optimale Menge der einzusetzenden Komponenten,

- 5 die optimale Temperatur sowie die optimale Dauer der Umsetzung können vom Fachmann durch einfach Vorversuche ermittelt werden. Sofern die Umsetzung unter Mikrowellenbestrahlung erfolgt, beträgt die Temperatur vorzugsweise 40 bis 70 °C, besonders bevorzugt 45 bis 60 °C. Die Dauer der Umsetzung beträgt vorzugsweise 0,1 bis 60 Minuten für die Bestrahlung mit Mikrowellen.

10

Als geeignetes Lösungsmittel wird bevorzugt Acetonitril oder ein Gemisch enthaltend Acetonitril eingesetzt.

Die jeweiligen Reaktionskomponenten der allgemeinen Formeln II und III sowie

- 15 Glyoxalsäure können käuflich am Markt erworben oder nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen substituierten γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren als freie Base oder 20 als Salz isoliert werden. Die freie Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das entsprechende, physiologisch verträgliche Salz übergeführt werden. Ferner kann die freie Base auch durch Umsetzung mit

30

Die freie Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann auch mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, in das entsprechende physiologisch verträgliche Salz übergeführt werden.

5

- Die Überführung der freien Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I in das entsprechende Hydrochlorid kann bevorzugt auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on (Methylethylketon), gelösten erfindungsgemäßen Verbindung 10 der allgemeinen Formel I als freie Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) erhalten werden.

- Sofern die erfindungsgemäßen substituierten γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren in 15 Form ihrer Racemate oder anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese, sofern erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden. Beispielhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder 20 unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt 25 werden.

Die erfindungsgemäßen γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

30

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, die wenigstens eine erfindungsgemäße γ -Lactonverbindung der allgemeinen Formel I einschließlich der vorstehend ausgenommenen Verbindungen sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten.

5

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Bekämpfung von Schmerz, besonders bevorzugt zur Bekämpfung von chronischem oder neuropathischem Schmerz.

- 10 Ebenfalls bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Morbus Huntington oder zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne, Schlaganfall, cerebraler Ischämie, cerebralem Infarkt, Hirnödem, Schizophrenie, Psychosen
- 15 bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demenz, Tourette-Syndrom, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, seelischen Erkrankungen, Epilepsie, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium, Diarrhoe, zur Anxiolyse oder zur Anästhesie.
- 20 Die Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der allgemeinen Formel I einschließlich der vorstehend ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerz, insbesondere zur Bekämpfung von chronischem oder neuropathischem Schmerz, zur Behandlung oder Prophylaxe von
- 25 neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Morbus Huntington oder zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne, Schlaganfall, cerebraler Ischämie, cerebralem Infarkt, Hirnödem, Schizophrenie, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demenz, Tourette-Syndrom, inflammatorischen

und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, seelischen Erkrankungen, Epilepsie, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium, Diarrhoe, zur Anxiolyse oder Anästhesie ist daher ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 5 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können auch Mischungen verschiedener Stereoisomere einer oder mehrerer erfindungsgemäßer γ -Lactonverbindungen enthalten. So können beispielsweise auch verschiedene Enantiomeren einer erfindungsgemäßen γ -Lactonverbindung in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

10

- Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen substituierten γ -Lactonverbindung üblicherweise weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln, Farbstoffen und Bindemitteln. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

- Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische

und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trocken Zubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße substituierte γ -Lactonderivate in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind

- 5 geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten γ -Lactonderivate verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von
10 üblichen, dem Fachmann bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der
15 Offenbarung.

Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann variieren, beispielsweise in Abhängigkeit vom Gewicht oder dem Alter des Patienten
20 sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,5 bis 500 mg pro kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

Molekularpharmakologische Untersuchungen:

- Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I zur Glycin-Bindungsstelle des
- 5 NMDA-Rezeptorkanals wurde an Himmembran-homogenaten (Homogenat von Cortex- und Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Ratten, Stamm Wistar, Charles River, WIGA GmbH, Sulzbach, Deutschland) durchgeführt, wie in B.M. Baron et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, Seiten 62-68, 1996 beschrieben. Die entsprechende
- 10 Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Rattengehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Aacetatpuffer, 0,32 mol/l

15 Sacharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator (Firma Braun, Melsungen, Deutschland, 10 Kolbenhübe bei 500 Umdrehungen pro Minute (Upm)) unter Eiskühlung homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4 °C zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Aacetatpuffer, 0,32 mol/l

20 Sacharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliche Frischeinwaage Rattenhirn-Cortex und Hippocampus) mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17.000 g für 20 Minuten bei 4°C

25 zentrifugiert. Der Überstand nach dieser Zentrifugation wurde verworfen und das Membransediment mit 5 mmol/l TRIS-Aacetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert.

Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4 °C inkubiert für 30 Minuten bei 50.000 g und 4 °C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Zentrifugenröhren mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20 °C eingefroren. Am folgenden

- 5 Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (Gewicht/Volumen) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliche Frischeinwaage) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in
- 10 einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquots bis zur
- 15 Testung eingefroren.

- Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut, 1:10 mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator unter Eiskühlung homogenisiert und für 60 Minuten bei
- 20 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten. Von diesem Membranhomogenat wurden
 - 25 jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im Rezeptorbindungstest eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519, wie in der vorstehend angegebenen Literatur von B.M. Baron et al. beschrieben, eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 1 mmol/l Glycin

5 bestimmt.

In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-

- 10 Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaser-Filtermatten (Typ Whatman GF/B, Fa.: Adi Hassel, München, Deutschland) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern 15 zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator (Ready Protein, Fa. Beckamnn Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) im β-Counter (Packard TRI-CARB Liquid Szintillation Analyzer 2000CA, Fa. Packard Instrument, Meriden, CT 06450, USA) gemessen.
- 20 Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC₅₀ (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und wird nach Umrechnung gemäß der Cheng-Prusoff- 25 Beziehung, beschrieben in Y. Cheng, W.H. Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., Vol. 22, Seiten 3099-3108, als Ki-Wert angegeben.

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand von Beispielen erläutert.
Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

5 Beispiele:

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen γ -Lactonverbindungen eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell, beispielsweise von Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge,

- 10 Merck, Sigma oder TCI, erworben oder nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt.

Die dünschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

15

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen wurden nicht optimiert.

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektroskopie oder NMR-Spektroskopie.

20 Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

Die Synthese der erfindungsgemäßen γ -Lactonverbindungen erfolgte auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark gemäß **Figur 1** und **Figur 2**.

- 25 Dabei umfaßt Figur 1 eine Capper-Station (Ziff. 1) zum Verschließen der Reaktionsrörchen, einen Roboter 1 (Ziff. 2) und einen Roboter 2 (Ziff. 3), wobei der Roboter 1 die Reaktionsrörchen bzw. die entsprechenden Racks bewegt und der Roboter 2 die Reagenzien in die Reaktionsrörchen pipettiert, einen temperierbaren Reaktorblock (Ziff. 4), Rührblöcke (Ziff. 5) und eine
30 Filtrationsstation (Ziff. 6), in der die Reaktionslösung abfiltriert wird.

Figur 2 umfaßt ebenfalls einen Roboter 1 (Ziff. 1) und einen Roboter 2 (Ziff. 2), die beide die Glasrörchen mit den Syntheseprodukten auf die verschiedenen Stationen bewegen. Bei den Stationen handelt es sich im einzelnen um einen Vortexer (Ziff. 3) zum Durchmischen der Proben und zum Zudosieren von

- 5 Lösungen oder Lösungsmitteln, einen Spin-Reaktor (Ziff. 4) zur Durchmischung von Proben, eine Phasendetektionsstation (Ziff. 5) zur Detektion der Phasengrenze und Phasentrennung sowie eine Station (Ziff. 6) zum Trocknen der Syntheseprodukte über Salzkartuschen.
- 10 Zur Synthese wurde ein Rundbodenrörchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station (Ziff. 1) gemäß Figur 1 mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Rörchen wurde von Roboter 1 (Ziff. 2) in den auf 20 °C temperierten Reaktorblock (Ziff. 4) gestellt. Roboter 2 (Ziff. 3) pipettierte
- 15 nacheinander folgende Reagenzien hinzu:
 - 1.) 1 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure und der jeweiligen Aminkomponente; jeweils 0,1 M in Acetonitril,
 - 20 2.) 1 ml einer 0,11 M Glyoxalsäure-Monohydrat-Lösung in Acetonitril
 - 3.) 1 ml einer 0,3 M Lösung der jeweiligen Alkenkomponente in Acetonitril
- 25 Das Reaktionsgemisch wurde im Anschluss bei 20 °C in einem der Rührblöcke (Ziff. 5) 600 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station (Ziff. 6) abfiltriert. Das Rörchen wurde dabei zweimal mit je 1,5 ml einer 7,5 Gew.-% Natriumhydrogencarbonat-Lösung gespült.
- 30 Das Rack mit den Rörchen wurde anschließend manuell auf eine automatische Aufarbeitungsanlage gemäß Figur 2 gestellt. Dort wurde das Reaktionsgemisch auf einem Vortexer (Ziff. 3) mit 2 ml Diethylether versetzt und geschüttelt.

Im Spin-Reaktor (Ziff. 4) wurde zehn Minuten lang gründlich gemischt und durch die langsame Abnahme der Drehbewegung eine deutliche Phasengrenze ausgebildet. Diese Phasengrenze wurde auf der Phasendetektionsstation (Ziff. 5) optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt 5 wurde die wässrige Phase erneut mit 2 ml Diethylether versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt. Jede Probe wurde anschließend mit Elektronenspray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS) und/oder NMR-10 Spektroskopie analysiert.

Durch die automatisierte Synthese ist eine Gleichbehandlung aller Proben sowie eine konstante Reaktionsführung gewährleistet. Die nach der vorstehenden allgemeinen Arbeitsvorschrift hergestellten beispielgemäßen γ-15 Lactonverbindungen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben:

Tabelle 1:

20

Beispiel	Name	berechnete Masse	gefundene Masse (ESI)
1	3-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	337.75	338,1
2	5-Methyl-3-(4-phenoxy-phenylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	359.42	360,1
3	3-(2-Chlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	319.76	320,2
4	3-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	315.8	316,1

5	3-(2,4-Dichlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	354.21	354,2/ 356,1
6	3-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	369.77	370,1/ 372,1
7	3-(2,3-Dichlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	354.21	354,1/ 356,1
8	3-(4-Iod-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	393.22	394,0
9	3-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	337.75	338,1
10	3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	315.8	316,2
11	3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	333.79	334,2
12	3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	336.22	336,1/ 338,0
13	3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	354.21	354,0
14	3-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	398.66	398,1/ 400,0
15	4-(5-Methyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-benzonitril	292.34	293,3
16	5-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	427.67	428,0
17	5-(4-Chlor-phenyl)-3-(2,4-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	370.66	370,1/ 372,1
18	5-(4-Chlor-phenyl)-3-(2-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	336.22	336,2/ 338,0

19	3-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	350.24	350,2/ 352,0
20	3-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	354.21	354,1/ 356,1
21	3-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	354.21	354,1/ 356,1
22	3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	350.24	350,1/ 352,0
23	5-(4-Chlor-phenyl)-3-(2,3-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	370.66	370,1/ 372,1
24	3-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	415.12	414,1/416, 0/418,0
25	5-(4-Chlor-phenyl)-3-(3,5-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	370.66	370,1/ 372,0
26	3-(3,5-Dibrom-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	426.12	427,1
27	5-(4-Chlor-phenyl)-3-(3,5-dichlor-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	371.65	371,0/ 373,0
28	5-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on	347.76	348,1
29	3-(3-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	441.69	442,0
30	5-(4-Brom-phenyl)-3-(4-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	380.67	380,1/ 382,1
31	5-(3-Chlor-phenyl)-3-(4-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	336.21	336,1/ 338,1
32	3-(4-Chlor-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	427.66	428,0

33	5-(4-Brom-phenyl)-3-(2-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	472.12	472,0/ 474,0
34	5-(3-Chlor-phenyl)-3-(2-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	427.66	428,1
35	5-(4-Iod-phenyl)-3-(2-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	519.11	519,9
36	3-(2,4-Difluor-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on	353.36	354,0
37	5-(4-Brom-phenyl)-3-(4-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	472.12	472,0
38	5-(3-Chlor-phenyl)-3-(4-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	427.66	428,0
39	3-(4-Iod-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on	443.28	444,0
40	5-(4-Brom-phenyl)-3-(3,5-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	415.11	414,0/ 416,0
41	5-(3-Chlor-phenyl)-3-(3,5-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	370.66	370,0/ 372,0
42	3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	462.11	461,9/ 463,9
43	3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on	386.27	386,0/ 387,9
44	5-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-phenylamino-dihydro-furan-2-on	301.77	302,1
45	3-(2-Brom-4-methyl-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	486.15	485,9/ 487,9
46	3-(2-Brom-4-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on	410.31	410,0/ 412,0

47	3-(5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on	369.89	370,1
48	3-(4-Brom-2-fluor-phenylamino)-5-isopropyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	392.27	392,1/ 394,1
49	5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on	396.36	397,2
50	5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on	396.36	397,1
51	3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	391.26	391,1/ 393,1
52	3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	421.29	421,1
53	3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	421.29	421,1
54	3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	391.26	391,2/ 393,1
55	3-(2-Chlor-pyridin-3-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	332.78	333,3
56	3-(5-Brom-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	407.26	407,1/ 409,1
57	3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	430.8	431,1
58	5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on	298.34	299,2

59	3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-pyrazol-4-carbonsäureethylester	389.4	390,2
60	3-[5-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-pyrazol-4-carbonsäureethylester	408.25	408,1
61	3-[5-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-5-methylsulfanyl-pyrazol-4-carbonitril	407.29	407,1/ 409,0
62	3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-pyrazol-4-carbonitril	342.35	343,1
63	3-(4-Brom-pyrazol-3-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	396.24	396,1/ 398,1
64	3-(4-Brom-5-phenyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	442.31	442,1/ 444,1
65	3-(8-Hydroxy-chinolin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	364.4	365,2
66	5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-3-(8-hydroxy-chinolin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	394.42	395,2
67	5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyrazin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on	299.32	300,2
68	5-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyrimidin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on	362.23	362,1/ 364,1

69	2-[5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-4-propyl-pyrimidine-5-carbonsäureethylester	443.49	444,1
70	5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyrimidin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on	299.32	300,2
71	3-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on	397.82	398,0
72	3-(2-Chlor-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on	329.82	330,1
73	3-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on	347.81	348,1
74	3-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on	347.81	348,1
75	3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on	343.85	344,1
76	3-(2-Oxo-5-phenyl-5-propyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonsäureethylester	357.4	358,1
77	3-(5-Hydroxy-4-phenylazo-pyrazol-3-ylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on	405.45	406,2
78	3-(4-Brom-5-phenyl-pyrazol-3-ylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on	440.34	440,1/ 442,1
79	5-Methylsulfanyl-3-(2-oxo-5-phenyl-5-propyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonitril	356.44	357,1
80	3-(5-Butyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonsäureethylester	371.43	372,1
81	5-Butyl-3-(5-hydroxy-4-phenylazo-pyrazol-3-ylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	419.48	420,2

82	3-(4-Brom-5-phenyl-pyrazol-3-ylamino)-5-butyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	454.37	454,1
83	3-(5-Butyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-5-methylsulfanyl-pyrazol-4-carbonitril	370.47	371,1
84	3-(5-Butyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonitrile	324.38	325,1
85	5-Butyl-3-(2-phenoxy-phenylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on	401.5	402,1
86	5-Biphenyl-4-yl-3-(2,4-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	412.31	412,0/ 414,0
87	5-Biphenyl-4-yl-3-(2-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	377.87	378,1
88	5-Biphenyl-4-yl-3-(2-chlor-4-fluorophenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	395.86	396,1
89	3-(5-Biphenyl-4-yl-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonsäureethylester	405.45	406,1
90	5-Biphenyl-4-yl-3-(4-brom-5-phenyl-pyrazol-3-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on	488.38	490,1

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2

- Unter Rühren wurden bei Raumtemperatur 1 Moläquivalent der jeweiligen
- 5 Aminkomponente und 1,5 Moläquivalente Glyoxylsäure-Monohydrat in 10 ml Acetonitril gelöst, mit 1 Moläquivalent Trifluoressigsäure und anschließend mit 1,5 bis 3 Moläquivalenten der jeweiligen Alkenkomponente versetzt.
- Der Verlauf der Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1) und ist nach zwei bis zwölf

- Stunden beendet (DC-Kontrolle). Der Reaktionsansatz wurde mit einem Überschuß an gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet,
- 5 abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und eingeengt. Die Produkte wurden direkt durch Ausfällen als Hydrochlorid bzw. nach Kieselgel-Chromatographie (Kieselgel 60) mit Ether/Diisopropylether- oder Ether/Hexan-Gemischen wechselnder Zusammensetzung isoliert.
- 10 Die Charakterisierung der isolierten Produkte erfolgte durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie.

Die nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 hergestellten γ -Lactonverbindungen sind in der nachfolgenden Tabelle 2 wiedergegeben:

15

Tabelle 2:

Beispiel	Name
91	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydrofuran-2-on Hydrochlorid
92	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-methyl-5-o-tolyl-dihydrofuran-2-on
93	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(4-fluorphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on Hydrochlorid
94	5-(2-Chlorphenyl)-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on
95	5-(4-Chlorphenyl)-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on

96	5-(3-Bromophenyl)-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on Hydrochlorid
97	5-(4-Bromophenyl)-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on Hydrochlorid
98	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(4-iodphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on Hydrochlorid
99	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on
100	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on Hydrochlorid
101	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on
102	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on
103	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on
104	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on
105	5-(Biphenyl-4-yl)-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on
106	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-ethyl-5-phenyl-dihydrofuran-2-on
107	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-phenyl-5-n-propyl-dihydrofuran-2-on
108	5-n-Butyl-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-phenyl-dihydrofuran-2-on
109	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-7a-phenyl-hexahydrobenzofuran
110	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-7a-(3-methoxy-phenyl)-hexahydrobenzofuran-2-on
111	3-(3,5-Dichlorphenylamino)-8a-(3-methoxy-phenyl)-octahydrocyclohepta[b]furan-2-on

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:

Die Umsetzungen unter Mikrowellen-Bestrahlung wurden in einer Labor-

Mikrowelle vom Typ MLS ETHOS 600 der Firma MLS-GmbH (D-88299

- 5 Leutkirch, Auenweg 37, Deutschland) durchgeführt.

Zur Synthese wurden 1 Moläquivalent der jeweiligen Aminokomponente, 1,5

Moläquivalente Glyoxalsäure-Monohydrat und 1,5 bis 3 Moläquivalente der

jeweiligen Alkenkomponente in Acetonitril in ein druckstables Teflongefäß

- 10 gegeben, das mit einem Teflondeckel verschlossen und in eine Sicherungshalterung zum Ablassen von Überdruck eingespannt wurde. Die Kontrolle der Reaktionstemperatur erfolgte in einem zweiten Teflongefäß, das ebenfalls Acetonitril enthielt. Über eine interne Glasfaseroptik, die durch ein Quarzrohr in das zweite Teflongefäß führte, wurde die Reaktionstemperatur von
15 einem externen Steuerungscomputer kontrolliert und nachgeregelt.

Das Reaktionsgemisch wurde in der Mikrowelle innerhalb einer Minute auf 55°C erhitzt und fünf Minuten bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen wurde das Gefäß in Eiswasser gestellt, vorsichtig geöffnet und einrotiert. Es

- 20 wurde ein dunkelbraunes Öl erhalten.

Die so erhaltenen Rohprodukte wurden durch Kieselgel-Chromatographie (Kieselgel 60) mit Ether/Diisopropylether- oder Ether/Hexan-Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung gereinigt und anschließend durch Fällen als Hydrochloride isoliert.

25

Die Charakterisierung der isolierten Produkte erfolgte durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie.

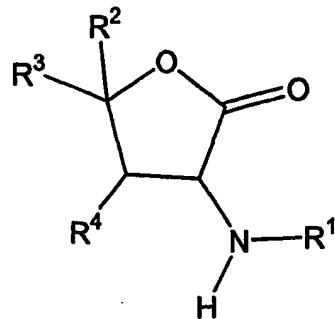
Pharmakologische Untersuchungen

Untersuchungen zur Rezeptorbindung

- 5 Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß den Beispielen 12, 13, 25 und 108 zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurden wie obenstehend beschrieben durchgeführt.
- 10 Die Affinität Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC_{50} (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in der nachstehenden Tabelle 3, nach Umrechnung (nach der Cheng-Prusoff-Gleichung (Y. Cheng, W.H. Prusoff, 15 1973, Biochem. Pharmacol., Vol. 22, pp. 3099-3108)) als Ki-Wert angegeben.

Tabelle 3:

Beispiel	Glycin Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals	
	Ki (μ M)	% Hemmung (10 μ M)
12	0,8	80
13	0,8	70
25	1,3	71
108	nicht bestimmt	62

Patentansprüche:**1. Substituierte γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I,**

5

worin

- 10 R^1 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest, für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest teilweise ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest oder für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder wenigstens einfach ungesättigten cycloaliphatischen C₃₋₈-Rest steht,
- 15

20

- R^2 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest oder für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest teilweise ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest steht,
- 5
- R^3 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht,
- 10
- R^4 für H steht,
- oder
- 15 R^3 und R^4 zusammen für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder wenigstens einfach ungesättigten aliphatischen C₃₋₇-Rest stehen, mit der Maßgabe, daß der Rest R^2 in diesem Fall für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest steht oder für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest teilweise ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest, stehen
- 20
- 25 in Form ihrer Racemate, Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes,

wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ für einen 2-,4-,6-Trichlorphenyl- oder Tosyl-Rest, R² für einen Methyl-Rest, R³ für einen Phenyl-Rest und R⁴ für H steht, ausgenommen sind.

- 5 2. Substituierte γ -Lactonverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, steht.

10 3. Substituierte γ -Lactonverbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R² für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, verzweigten oder unverzweigten C₁₋₆-Alkyl-Rest, steht.

15 4. Substituierte γ -Lactonverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R³ für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest und R⁴ für U steht.

20

3-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

25

5-Methyl-3-(4-phenoxy-phenylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

3-(2-Chlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

- 3-(2,4-Dichlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,
- 5
3-(2,3-Dichlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Iod-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,
- 10 3-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,
- 15 3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,
- 20 3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-5-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 25 4-(5-Methyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-benzonitril,
- 5-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

- 5-(4-Chlor-phenyl)-3-(2,4-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5
5-(4-Chlor-phenyl)-3-(2-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
- 10
3-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 15
3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-(4-Chlor-phenyl)-3-(2,3-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 20
3-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-5-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-(4-Chlor-phenyl)-3-(3,5-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 25
3-(3,5-Dibrom-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

5-(4-Chlor-phenyl)-3-(3,5-dichlor-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5
5-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

3-(3-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

10 5-(4-Brom-phenyl)-3-(4-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-(3-Chlor-phenyl)-3-(4-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4-Chlor-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

15 5-(4-Brom-phenyl)-3-(2-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-(3-Chlor-phenyl)-3-(2-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

20 5-(4-Iod-phenyl)-3-(2-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(2,4-Difluor-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,

5-(4-Brom-phenyl)-3-(4-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

25 5-(3-Chlor-phenyl)-3-(4-iod-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4-Iod-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,

5-(4-Brom-phenyl)-3-(3,5-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5
5-(3-Chlor-phenyl)-3-(3,5-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

10
3-(3,5-Dichlor-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,

5-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-phenylamino-dihydro-furan-2-on,

3-(2-Brom-4-methyl-phenylamino)-5-(4-iod-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

15
3-(2-Brom-4-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,

20
3-(5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-5-methyl-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on,

3-(4-Brom-2-fluor-phenylamino)-5-isopropyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

25
5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

- 3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5 3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 10 3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 15 3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 20 3-(2-Chlor-pyridin-3-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 25 3-(5-Brom-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-pyrazol-4-carbonsäureethylester,
- 3-[5-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-pyrazol-4-carbonsäureethylester,

- 3-[5-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-5-methylsulfanyl-pyrazol-4-carbonitril,
- 5 3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-pyrazol-4-carbonitril,
- 10 3-(4-Brom-pyrazol-3-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 15 3-(4-Brom-5-phenyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 20 3-(8-Hydroxy-chinolin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 25 5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-3-(8-hydroxy-chinolin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 30 5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyrazin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 35 5-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyrimidin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 40 2-[5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-4-propyl-pyrimidin-5-carbonsäureethylester,
- 45 5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyrimidin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

- 3-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,
- 5 3-(2-Chlor-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,
- 10 3-(2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(2-Oxo-5-phenyl-5-propyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonsäureethylester,
- 15 3-(5-Hydroxy-4-phenylazo-pyrazol-3-ylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Brom-5-phenyl-pyrazol-3-ylamino)-5-phenyl-5-propyl-dihydro-furan-2-on,
- 20 5-Methylsulfanyl-3-(2-oxo-5-phenyl-5-propyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonitril,
- 3-(5-Butyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonsäureethylester,
- 25 5-Butyl-3-(5-hydroxy-4-phenylazo-pyrazol-3-ylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4-Brom-5-phenyl-pyrazol-3-ylamino)-5-butyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

3-(5-Butyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-5-methylsulfanyl-pyrazol-4-carbonitril,

5

3-(5-Butyl-2-oxo-5-phenyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonitril,

5-Butyl-3-(2-phenoxy-phenylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,

10 5-Biphenyl-4-yl-3-(2,4-dichlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-Biphenyl-4-yl-3-(2-chlor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

15 5-Biphenyl-4-yl-3-(2-chlor-4-fluor-phenylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(5-Biphenyl-4-yl-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino)-pyrazol-4-carbonsäureethylester,

20 5-Biphenyl-4-yl-3-(4-brom-5-phenyl-pyrazol-3-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-methyl-5-phenyl-dihydrofuran-2-on,

25 3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-methyl-5-o-tolyl-dihydrofuran-2-on,

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(4-fluorophenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

5-(2-Chlorphenyl)-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

5-(4-Chlorphenyl)-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

5 5-(3-Bromphenyl)-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

5-(4-Bromphenyl)-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

10 3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(4-iodphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

10 3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

15 3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

20 3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

25 3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

5-(Biphenyl-4-yl)-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-ethyl-5-phenyl-dihydrofuran-2-on,

5
3-(3,5-Dichlorphenylamino)-5-phenyl-5-n-propyl-dihydrofuran-2-on,

5-n-Butyl-3-(3,5-dichlorphenylamino)-5-phenyl-dihydrofuran-2-on,

3-(3,5-Dichlorphenylamino)-7a-phenyl-hexahydrobenzofuran,

10 3-(3,5-Dichlorphenylamino)-7a-(3-methoxy-phenyl)-hexahydrobenzofuran-
2-on

und

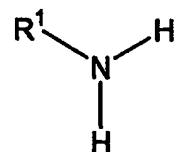
15 3-(3,5-Dichlorphenylamino)-8a-(3-methoxy-phenyl)-octahydrocyclo-
hepta[b]furan-2-on

sowie deren entsprechende physiologisch verträgliche Salze, vorzugsweise
deren Hydrochloride.

20

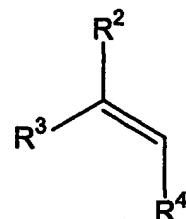
6. Verfahren zur Herstellung substituierter γ -Lactonverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man wenigstens eine Aminkomponente der allgemeinen Formel II,

5



1

10 worin der Rest R¹ die Bedeutung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 hat, mit
Glyoxalsäure und wenigstens einer Alkenkomponente der allgemeinen
Formel III.



11

15 worin die Reste R² bis R⁴ die Bedeutung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5
haben, in Gegenwart von zumindest einer anorganischen und/oder
organischen Säure in einem organischen Lösungsmittel zu wenigstens
einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5
umgesetzt und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden reinigt und/oder
gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert.
20

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Glyoxalsäure in Form ihres Monohydrats oder in Form einer wäßrigen Lösung eingesetzt wird.
- 5 8. Verfahren gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß als organische Säure Trifluoressigsäure eingesetzt wird.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur während der Umsetzung 0 bis 100 °C, vorzugsweise 10 15 bis 40 °C beträgt.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzungsdauer 0,25 bis 12 Stunden beträgt.
- 15 11. Verfahren zur Herstellung substituierter γ -Lactonverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man wenigstens eine Aminkomponente der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 6 mit Glyoxalsäure und wenigstens einer Alkenkomponente der allgemeinen Formel III gemäß Anspruch 6 in einem organischen 20 Lösungsmittel ggf. in Gegenwart zumindest einer anorganischen und/oder organischen Säure unter Mikrowellenbestrahlung oder unter Einwirkung von Ultraschall, vorzugsweise unter Mikrowellenbestrahlung, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 umsetzt und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden reinigt 25 und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert.
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur während der Umsetzung 40 bis 70 °C, vorzugsweise 45 bis 60 °C beträgt.

13. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine substituierte γ -Lactonverbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

5

14. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Bekämpfung von Schmerz.

15. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Bekämpfung von chronischem Schmerz.

10

16. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Bekämpfung von neuropathischem Schmerz.

15

17. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Morbus Huntington.

18. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von Schlaganfall.

20

19. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von cerebraler Ischämie.

25

20. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von cerebralem Infarkt.

21. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von Hirnödem.

22. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Anxiolyse.

23. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Anästhesie.

5 24. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
Schizophrenie.

25. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel.

10

26. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
AIDS-Demenz.

15

27. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe des
Tourette-Syndroms.

28. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen.

20

29. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
Depressionen.

30. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
seelischen Erkrankungen.

25

31. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
Epilepsie.

32. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
Harninkontinenz.
33. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
5 Juckreiz.
34. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
Tinnitus aurium.
- 10 35. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung oder Prophylaxe von
Diarrhoe.
- 15 36. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung gemäß
einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Bekämpfung von Schmerz, vorzugsweise von chronischem oder
neuropathischem Schmerz.
- 20 37. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung gemäß
einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen,
vorzugsweise von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Morbus
Huntington, zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne, Schlaganfall,
cerebraler Ischämie, cerebralem Infarkt, Hirnödem, Schizophrenie,
Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demenz,
25 Tourette-Syndrom, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen,
Depressionen, seelischen Erkrankungen, Epilepsie, Harninkontinenz,
Juckreiz, Tinnitus aurium, Diarrhoe, zur Anxiolyse oder zur Anästhesie.

1/2

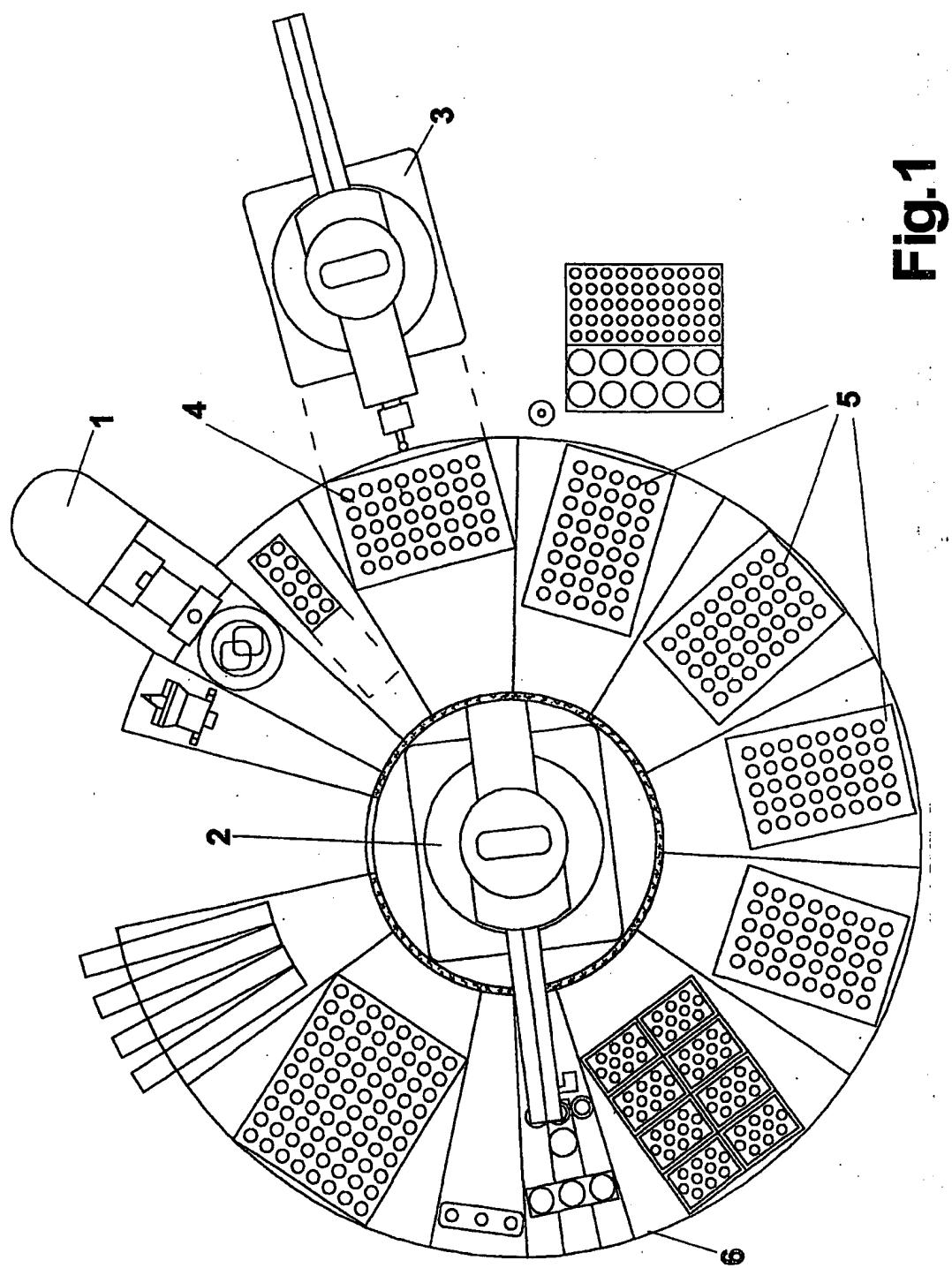
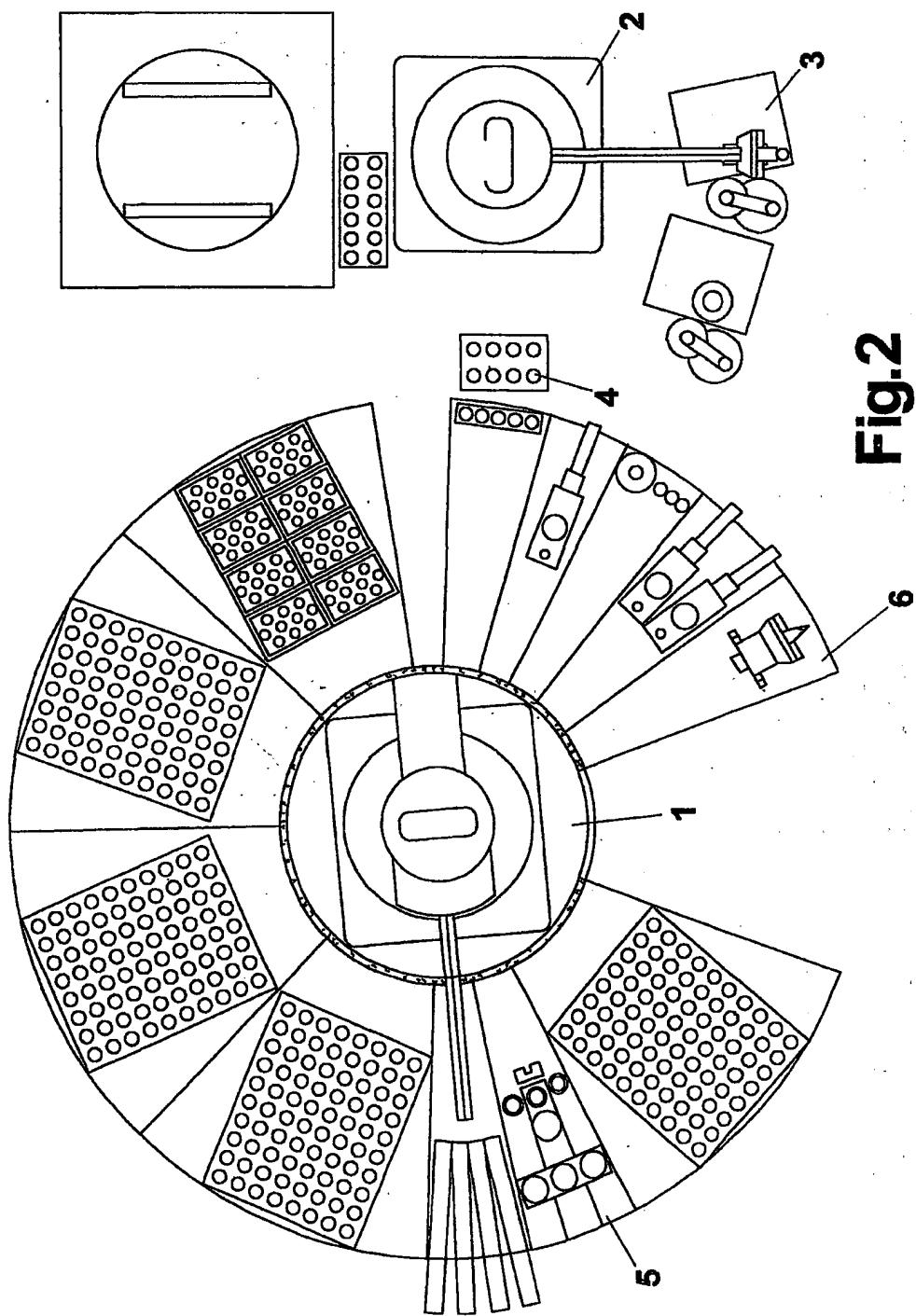


Fig.1

2/2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D307/32 C07D405/12 A61K31/341 A61P23/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GONZALEZ, DAVID ET AL: "Chemoenzymic Synthesis of Unnatural Amino Acids via Modified Claisen Rearrangement of Glycine Enolates. Approach to Morphine Synthesis" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1997), 62(5), 1194-1195 , XP001097342 page 1195	1,3,4
X	PLUSQUELLEC, DANIEL: "Friedel-Crafts reactions of gamma.-aryl-.gamma.-lactones" J. CHEM. RES., SYNOPSIS. (1982), (2), 46-7 , XP001097650 page 46	1,3,4

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 October 2002	15/10/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 02/07380

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PLUSQUELLEC, DANIEL ET AL: "Reactions of glyoxylic acid derivatives with olefins: syntheses of alpha.-substituted gamma.-lactones" BULL. SOC. CHIM. FR. (1979), (9-10, PT. 2), 552-8 , XP001097998 page 553 page 556	1,3,4
X	BEN-ISHAI, D. ET AL: "A new synthesis of amino acids. II. Amidoalkylation of olefins with glyoxylic acid derivatives" TETRAHEDRON (1977), 33(12), 1533-42 , XP001095785 example 8C	1,3,4
X	ALTMAN, JANINA ET AL: "Amino acid synthesis. II. Amidoalkylation of olefins with glyoxylic acid derivatives" TETRAHEDRON LETT. (1975), (43), 3737-40 , XP001097977 page 3738	1,3,4
A	FOSCOLOS G B ET AL: "SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL STUDY OF SOME NEW BETA-(DIALKYLAMINOMETHYL)-GAMMA-BUTYROLACTONES AND THEIR TETRAHYDROFURAN ANALOGUES" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 1, no. 51, 1996, pages 19-26, XP000915050 ISSN: 0014-827X the whole document	1-37

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int - nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07380

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D307/32 C07D405/12 A61K31/341 A61P23/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GONZALEZ, DAVID ET AL: "Chemoenzymic Synthesis of Unnatural Amino Acids via Modified Claisen Rearrangement of Glycine Enolates. Approach to Morphine Synthesis" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1997), 62(5), 1194-1195 , XP001097342 Seite 1195	1,3,4
X	PLUSQUELLEC, DANIEL: "Friedel-Crafts reactions of gamma.-aryl-.gamma.-lactones" J. CHEM. RES., SYNOP. (1982), (2), 46-7 , XP001097650 Seite 46	1,3,4

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
2. Oktober 2002	15/10/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Grassi, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07380

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PLUSQUELLEC, DANIEL ET AL: "Reactions of glyoxylic acid derivatives with olefins: syntheses of alpha.-substituted gamma.-lactones" BULL. SOC. CHIM. FR. (1979), (9-10, PT. 2), 552-8 , XP001097998 Seite 553 Seite 556	1,3,4
X	BEN-ISHAI, D. ET AL: "A new synthesis of amino acids. II. Amidoalkylation of olefins with glyoxylic acid derivatives" TETRAHEDRON (1977), 33(12), 1533-42 , XP001095785 Beispiel 8C	1,3,4
X	ALTMAN, JANINA ET AL: "Amino acid synthesis. II. Amidoalkylation of olefins with glyoxylic acid derivatives" TETRAHEDRON LETT. (1975), (43), 3737-40 , XP001097977 Seite 3738	1,3,4
A	FOSCOLOS G B ET AL: "SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL STUDY OF SOME NEW BETA-(DIALKYLAMINOMETHYL)-GAMMA-BUTYROLACTONES AND THEIR TETRAHYDROFURAN ANALOGUES" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, Bd. 1, Nr. 51, 1996, Seiten 19-26, XP000915050 ISSN: 0014-827X das ganze Dokument	1-37